Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der Ciba, Basel

Perorale Wasserbelastungen an nebennierenlosen und normalen Hunden

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Heinrich Zweifel, med. prakt. von Linthal

Basel 1946

Buchdruckerei A. Apel
Basel, 1946

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der Ciba, Basel

Perorale Wasserbelastungen an nebennierenlosen und normalen Hunden

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Heinrich Zweifel, med. prakt. von Linthal

Basel 1945

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Dr. Rolf Meier am 9. November 1945.

Die Arbeit wurde ausgeführt auf Anregung und unter Leitung
von Prof. Dr. Rolf Meier.

I. Einführung.

Die Untersuchungen an nebennierenlosen Tieren liessen schon früh die Tatsache einer deutlichen Bluteindickung vermuten. Swingle, Vars und Parkins [1]) konnten im Jahre 1934 nach gründlichen Untersuchungen an Hunden diese Vermutung bestätigen. Abnahme des Plasmavolumens um 13—56% (nach der Congorotmethode und Verblutungsmethode nach Welcker bestimmt), Zunahme des relativen Hämoglobingehaltes, Erythrocytenvolumens und Blutharnstoffs deuteten sie als Folge einer Bluteindickung. In der Folge sind diese Befunde von anderen Forschern immer wieder bestätigt worden, und auch frühere Ergebnisse von Blutuntersuchungen werden heute zum grossen Teil auf die Bluteindickung bezogen. 1934 berichteten Silvette und Britton [2]) über einen Wasserverlust des Blutes bei nebennierenlosen Katzen (Brillant-Vitalrot-Methode nach Cortland und Koch), 1936 Thaddea [3]) ebenfalls nach Untersuchungen an Katzen, und Arbeiten von Harrop [4]) und wiederum von Silvette und Britton [5]) deuten in die gleiche Richtung. Folge der Bluteindickung ist nach Verzár [6]) eine Verminderung der zirkulierenden Blutmenge, und daraus resultiert ein Versagen des Kreislaufs. Vor allem Swingle und Pfiffner [7]) weisen auf die wesentliche Mitbeteiligung des Kreislaufs in der Nebenniereninsuffizienz hin. Geringe Blutverluste an nebennierenlosen Hunden führten zu schweren Schockerscheinungen mit starkem Blutdruckabfall, während normale und nebennierenlose Tiere unter Cortinwirkung wesentlich grössere Blutverluste ohne Störungen von Seiten des Kreislaufs ertrugen. Thaddea [8]) misst der Beeinträchtigung des Kreislaufes ebenfalls wesentliche Bedeutung zu. Die meisten Autoren sehen darin aber nur eine der Folgen der Bluteindickung, die ihrerseits bedingt sein musste durch einen Wasserverlust des Blutes. Die Möglichkeit eines gestörten Wasserhaushaltes war sehr naheliegend, und eine Anzahl Forscher befasste sich mit Arbeiten in dieser Richtung. Ein gestörter Wasserhaushalt kann aber auch Veränderungen des Elektrolythaushaltes bedingen, da Wasserverschiebungen immer auch Änderungen im Salzhaushalte mit sich bringen. 1926 berichteten Baumann und Kurland [9]) zum ersten Mal

über eine Abnahme des Na- und Cl-Gehaltes im Blutplasma von adrenektomierten Katzen. 1933 und 1937 bestätigte Loeb [10 11]) diesen Befund nach Untersuchungen an nebennierenlosen Hunden (Senkung der Plasma-Na-Werte in der Insuffizienz). Hartmann und Mitarbeiter [12]) (Versuche an Plasma von adrenektomierten Ratten) und Rogoff und Stewart [13]) (Bestimmungen am Gesamtblut nebennierenloser Hunde) haben die Befunde bestätigt. Zahlreiche Autoren haben die gleichen Befunde erhoben. 1934 wiesen Zwemer und Sullivan [14]) an adrenektomierten Katzen nach, dass die Plasma-K-Werte von Normalwerten um 19,3 mg% auf 36,4 mg% ansteigen. Cortin konnte diese Verschiebung wieder rückgängig machen. Ingle, Nilson und Kendall [15]) bestätigten diese Befunde nach Untersuchungen an Ratten. Thorn und Mitarbeiter [16]) fanden an Addison-Patienten ebenfalls erhöhte K-Werte im Gesamtblut und ausserdem eine Na-Senkung. Cortin konnte diese Verschiebung wieder rückgängig machen. Cortinüberdosierung an Gesunden führte zu einer Na-Retention im Blut und zu einer Senkung des Blut-K [17]). Die Kenntnisse über die genannten Elektrolytverschiebungen im Blut mussten einerseits die Ansichten über einen möglicherweise primär gestörten Wasserhaushalt stützen. Andererseits blieb doch die Möglichkeit offen, dass die Änderungen im Salzhaushalt die Ursache für die Wasserverschiebungen sind. Swingle und Parkins [18]) konnten jedoch überzeugend nachweisen, dass der NaCl-Verlust von sekundärer Bedeutung ist. Intraperitoneale Glucoseinjektionen führten bei nebennierenlosen und normalen Hunden zu einem Abstrom bedeutender NaCl-Mengen aus den Körperflüssigkeiten in die Bauchhöhle. Die normalen Tiere erholten sich rasch, ohne dass NaCl zugeführt wurde, die nebennierenlosen näherten sich einem Zustande, der die schon bestehenden Insuffizienzsymptome noch wesentlich deutlicher in Erscheinung treten liess. Die Normaltiere zeigten nie insuffizienzähnliche Symptome, auch bei NaCl-Werten im Blut, die tiefer waren als bei Insuffizienztieren. Die gleichen Autoren konnten wiederum an nebennierenlosen Hunden durch NaCl-Gaben das Auftreten von Insuffizienzsymptomen hinauszögern, nie aber verhindern. Bezüglich des K-Haushaltes ist zu sagen, dass zwischen Schwere der Insuffizienz und der Höhe der

K-Werte im Blutplasma keine Proportionalität besteht (Kendall und Ingle[19]). Die genannten Elektrolytverschiebungen können wohl nicht die letzte Ursache der Nebenniereninsuffizienz sein, es scheint sich um mitgestörte Funktionen zu handeln. Die Ansichten über den gestörten Wasserhaushalt gehen ebenfalls wesentlich auseinander. Die Versuche zur quantitativen Erfassung der Diurese nach Adrenektomie zeigen widersprechende Ergebnisse. Swingle und Pfiffner[20]) fanden die spontane Diurese bei nebennierenlosen Hunden vor allem zu Beginn der Insuffizienz vermehrt. Silvette und Britton[21]) konstatierten an nebennierenlosen Katzen erhöhte Na-Ausscheidung bei stark verminderter Wasserausscheidung. Thaddea[22]) fand ebenfalls an Katzen verminderte Wasserausscheidung, wobei allerdings auch die spontane Flüssigkeitsaufnahme kleiner wurde. H. Wirz[23]) fand an nebennierenlosen Katzen nach peroraler Wasserbelastung eine deutliche Wasserretention, wobei die zweistündigen spontan gelassenen Urinmengen bewertet wurden. Nebennierenlose Tiere unter Desoxycorticosteronwirkung zeigten eine erhöhte Wasserausscheidung, die aber kleiner war als die normaler Tiere. Uyldert[24]) konnte an Hunden in einer grossen Versuchsserie vermehrte Diurese im Verhältnis zur Wasseraufnahme feststellen. Cortin und Salzentzug förderten die Diurese noch mehr. Swingle und Mitarbeiter[25]) zeigten an Hunden, dass Cortin die Insuffizienzsymptome, vor allem die Bluteindickung, behebt, ohne dass die Tiere Wasser zu sich nehmen. Diese Tatsache liess daran denken, dass es sich eher um eine Verteilungs- als um eine Bilanzstörung handeln könnte. In der Tat scheinen Bilanzversuche, die nur die spontane Wasseraufnahme und Diurese berücksichtigen, eine Störung des Wasserhaushaltes nicht eindeutig beurteilen zu lassen. Swingle, Parkins, Taylor und Hays[26]) berichten 1937 über Wasserbelastungsversuche an Hunden. Die Tiere erhielten durch Magensonden eine Wassermenge von 20 ccm/kg/h. Die Wassergaben wurden solange fortgesetzt, bis die Tiere Konvulsionen zeigten, von den Autoren als Zeichen der eintretenden Wasservergiftung gedeutet. Die nebenniereninsuffizienten Tiere zeigten die erwähnten Vergiftungszeichen früher und ausgeprägter als normale Kontrollhunde. Während bei den Normaltieren eine starke Diurese einsetzte, blieben die Urin-

mengen der Insuffizienztiere sehr klein. Cortin konnte bei den mit Wasser vergifteten nebennierenlosen Tieren die klinischen Symptome weitgehend beheben.

II. Eigene Versuche.

Die vorliegenden Befunde ergeben somit kein eindeutiges Urteil über den Mechanismus und den Charakter der Störungen des Wasserhaushaltes beim nebennierenlosen Hund. Ausserdem ist das Verhalten des Wasserhaushaltes bei Behandlung des nebennierenlosen Tieres mit Desoxycorticosteron und anderen synthetischen Nebennierenrindenhormonen nicht abgeklärt.

Störungen des Wasserhaushaltes lassen sich am deutlichsten mit Hilfe von Wasserbelastungen erkennen und analysieren. Die Wassermengen müssen so gewählt sein, dass eine Störung deutlich erkennbar wird, schwere Vergiftungserscheinungen von Seiten des Wassers sollen vermieden werden, im Gegensatz zur oben angeführten Versuchsanordnung von Swingle, Parkins, Taylor und Hays[26]). Während des Versuchstages mit Wasserbelastung werden alle übrigen Faktoren, Nahrungs- und Kochsalzzufuhr etc. konstant gehalten. Es ist wesentlich, nicht nur Aufschluss über eine positive oder negative Wasserbilanz am Schluss des Versuches zu erhalten, sondern die einzelnen Phasen des pathophysiologischen Geschehens während des Versuchslaufs zu erfassen. Für derartige Versuche sind grosse Tiere am besten geeignet. Vor allem der Hund erlaubt ein exakteres Erfassen der stündlich produzierten Urinmengen, da er relativ leicht katheterisiert werden kann. Perorale Wasserapplikation und Venenpunktionen sind ebenfalls leichter durchzuführen. Die Beurteilung des Insuffizienzgrades ist beim Hunde besser möglich als bei kleinen Tieren, da klinische Symptome, eine notwendige Ergänzung der Laboratoriumsbefunde, erst beim grösseren Tier gut erkennbar sind. Ein Nachteil bei der Verwendung grosser Tiere besteht darin, dass sie nicht in grosser Zahl zur Verfügung stehen. Die Versuche erlauben also nur bedingt ein statistisches Urteil. Dafür können aber Vergleichsversuche am gleichen Tier durchgeführt werden, wodurch die individuelle Verschiedenheit zum Teil eliminiert wird.

Ausser der genauen Erfassung der Ausscheidung wurde versucht, an Hand von Blutuntersuchungen ein Urteil über die intermediären Wasserverschiebungen zu erhalten. Es ist dabei klar, dass Blutbefunde nur ein annäherndes Bild der Verteilung des Wassers auf seinem Wege zwischen Darm, Gewebe und Niere geben können; hiefür wäre eine vollständige Intermediärbilanz notwendig. Trotzdem schienen Untersuchungen in der genannten Richtung von besonderem Interesse, um Anhaltspunkte für mögliche Unterschiede hinsichtlich des Wassertransportes zwischen normalen und nebennierenlosen Tieren zu erhalten.

Methodik.

Die Versuche werden an 5 nebennierenlosen Hunden verschiedener Rassen durchgeführt. Die Tiere stehen seit kürzerer oder längerer Zeit unter der Zufuhr des synthetischen Rindenhormons Percorten. Zwei Normalhunde dienen als Kontrolltiere. Die Adrenektomie erfolgt zweizeitig unter Äthernarkose. Am Operationstage erhalten die Tiere Nebennierenrindenextrakt oder Desoxycorticosteronglucosid und zudem grössere perorale Kochsalzgaben. Dann werden sie auf die Erhaltungsdosis Desoxycorticosteronacetat eingestellt (vergl. R. Meier, H. Gysel und R. Müller [27]). Die Kost, die die Tiere bereits vor der Operation erhalten, setzt sich zusammen aus Fleisch, Maismehl, Wasser und Kochsalz. Das Verhältnis der Futterzusammensetzung bleibt für alle Tiere gleich, die Menge richtet sich nach dem Tier, und wird, täglich gleichbleibend, so gewählt, dass sie immer gefressen wird. Einzelne Tiere erhalten ausserdem Milch und Vitaminzulagen, vor allem Nicotinsäureamid. Die Tiere werden in Einzelkäfigen gehalten. Sie machen täglich einen Spaziergang im Freien. Folgende Untersuchungen werden täglich durchgeführt:

Urin: Tagesmenge, spezifisches Gewicht, Chlorkonzentration (gr.Cl/lt. Urin), Chlorgesamtmenge.

Blut: Hämoglobingehalt, Rest-N.

Die Chlorbestimmungen werden nach der Methode von Volhard-Harvey[28]) durchgeführt, der Hämoglobingehalt wird nach Sahli bestimmt, Rest-N nach der Mikro-Kjeldahl-Methode von Fritz Pregl.

Ausserdem werden tägliche Temperaturkontrollen durchgeführt und die Tiere in Bezug auf allgemeines Verhalten, Fresslust, Lebhaftigkeit etc. genau beobachtet.

Wasserbelastungsversuche:

Sie wurden folgendermassen durchgeführt. Morgens zwischen 0700 und 0730 wurden die Tiere katheterisiert. Anschliessend erfolgte die erste Venen-

punktion zur Ermittlung der Blutwerte. Dann wurde den Tieren die erste Wasserportion - auf Körpertemperatur erwärmt - mit dem Magenschlauch gegeben. Nach 1 Stunde wurde katheterisiert. Katheterurin und spontan gelassener Harn ergaben die Urinportion einer Stunde. Sie wurde separat aufbewahrt zur Bestimmung der Urinwerte. Dann folgte die zweite Venenpunktion zur Ermittlung der gleichen Blutwerte wie zu Versuchsbeginn. Anschliessend erhielt das Tier die zweite Wassergabe. Bis und mit 4. Versuchsstunde wurden in analoger Weise Urin- und Blutwerte ermittelt. Nach der 6., 8. und 10. Stunde wurden nur noch zweistündliche Messungen vorgenommen und nach 24 Stunden ab Versuchsbeginn die letzten. Handelte es sich um insuffiziente Tiere, so wurden sie sofort nach Abschluss des Versuches mit intravenösen Kochsalzgaben und dem wasserlöslichen Percorten-Z.G. behandelt (vgl. R. Meier, H. Gysel und R. Müller [27]).

Urinuntersuchungen:

1. Urinmenge pro Stunde.
2. Spezifisches Gewicht, mit dem Araeometer bestimmt.
3. Chlorkonzentration nach der Methode von Volhard-Harvey [28]) (gr.Cl/lt. Urin).
4. Chlorgesamtmenge, errechnet aus den Chlorkonzentrationen (gemessen in gr.Cl.).

Blutuntersuchungen:

1. Erythrozytenzahl. Sie wurde mit Hilfe der Bürker'schen Zählkammer bestimmt (Auszählen von total 128 Quadraten - in zwei Zählnetzen bestimmt - bei einer Verdünnung von 1 : 200 mit Hayem'scher Lösung).
2. Erythrocytenvolumen. Wir bedienten uns der Hämatokritmethode [29, 30]). Von einer Mischung Blut-Citrat (Citrat 1,38%, Blut : Citrat = 4 : 3) wurden pro Bestimmung zwei capillare Hämatokritröhrchen gefüllt und bei einer Tourenzahl von 3000 während 30 Minuten zentrifugiert. Der Mittelwert aus beiden abgelesenen Werten mit $^7/_4$ multipliziert ergibt die Höhe der Erythrocytensäule des unverdünnten Blutes.
3. Trockengewicht [31]). Es wurde in Erythrocyten und Plasma gesondert bestimmt (T.G.E. = Erythrocytentrockengewicht, T.G.P. = Plasmatrockengewicht). Von einer Blut-Citratmischung (Blut : Citrat = 4 : 1) wurde ein Überschuss gleichzeitig mit den entsprechenden Hämatokritproben während 30 Minuten bei 3000 Touren zentrifugiert. Dann wurde das Plasma möglichst vollständig mit Capillarpipetten abgesogen. Vom Plasma und den Blutkörperchen wurden je zwei volumetrisch abgemessene Mengen entnommen und bei 80° während 2 Stunden im Trockenschrank getrocknet. Bei den T.G.P.-Werten musste bei der Berechnung die Citratverdünnung berücksichtigt werden (Abzug von 0,7 Gewichts-

prozenten von den ermittelten Trockenrückstandswerten), was bei den T.G.E.-Werten nicht nötig war, da diese Bestimmung mit Material aus den kompakten Erythrocytenschichten erfolgte. Eine vollständige Trennung von Plasma- und Erythrocytenschicht war auch bei sorgfältiger Technik nicht möglich. Stets blieb ein geringes Quantum Plasma mit Blutkörpern vermischt auf der kompakten Erythrocytenschicht zurück. Es wurde deshalb Sorge getragen, dass die Erythrocytenentnahme für die Bestimmung T.G.E. aus den untern kompakten Schichten erfolgte.

4. Hämoglobingehalt wurde bestimmt nach Sahli.
5. Rest-N wurde nach der Mikro-Kjeldahl-Methode von Fritz Pregl bestimmt.

Erythrocytenzahl, Erythrocytenvolumen, T.G.E. und T.G.P. wurde jede, bzw. jede zweite Stunde, bestimmt, um einen genauen Einblick in die wechselnde Blutverdünnung zu erhalten. Rest-N und Hämoglobin wurden nur am Anfang, in der Mitte und am Schluss eines Versuches bestimmt. Die beiden letztgenannten Methoden erlauben wohl einen guten Einblick bei zu- oder abnehmender Insuffizienz. Sie sind aber nicht geeignet, die von Stunde zu Stunde wechselnde Hydrämie anzuzeigen. Die Rest-N-Werte z. B. zeigen Schwankungen, die sicher nicht nur durch die Blutverdünnung bedingt sind. Ob sie durch Futteraufnahme, intermediäre Verschiebungen oder wechselnde Ausscheidung beeinflusst werden, kann hier nicht entschieden werden.

Für die Durchführung der Wasserbelastungen ergaben sich naturgemäss 3 Versuchsserien:

1. Versuche an Normalhunden.
2. Versuche an insuffizienten nebennierenlosen Hunden, d. h. an Tieren ohne Percortenzufuhr.
3. Versuche an suffizienten nebennierenlosen Tieren, d. h. an Tieren, die mit Percorten auf normalen Allgemeinzustand eingestellt sind.

Die Versuche unter 1. und 3. konnten an beliebigen Tagen durchgeführt werden. Die Versuche an insuffizienten Tieren erfolgten erst im Zustande ausgeprägter Insuffizienz, nachdem während einer wechselnden Anzahl von Tagen die Erhaltungsdosis Percorten weggelassen worden war. Die übrigen Lebensbedingungen der Tiere wurden nicht verändert. Die Beurteilung der Insuffizienz richtete sich nach klinischen Gesichtspunkten und Laboratoriumsbefunden. Mit zunehmender Insuffizienz steigen Rest-N und Hämoglobingehalt an, der Rest-N von 20—40 mg% auf das Drei- bis Vierfache, der Hämoglobingehalt von 65—85% auf Werte von 150%. Die klinisch wegleitenden Symptome sind: Gewichtsabfall, Fressunlust, Sinken der Temperatur und zunehmende Adynamie. Die Tiere verlieren mehr und mehr das Interesse an der Umgebung, hören auf zu bellen, springen nicht mehr hoch im Käfig beim Eintritt bekannter Personen. Es muss aber betont werden, dass die genannten Symptome in sehr wechselndem Masse auftreten bei

den verschiedenen Tieren. Aber auch die genannten Laboratoriumsbefunde bieten kein absolut sicheres Mass für den bestehenden Insuffizienzgrad. Es gibt Tiere mit Rest-N-Werten über 100 mg%, die klinisch noch keine deutliche Insuffizienz zeigen, und solche mit Rest-N-Werten unter 100 mg%, die sich bereits einem bedrohlichen Zustand nähern. Die Wahl des richtigen Zeitpunktes war deshalb nicht immer einfach. Einerseits musste der Insuffizienzzustand deutlich ausgeprägt sein, um deutliche Versuchsergebnisse zu erhalten, andererseits durfte er noch nicht so fortgeschritten sein, dass der Versuch vorzeitig abgebrochen werden musste.

Ergebnisse der Wasserbelastung an Normaltieren.

Die Tiere zeigten auch bei der drastischen Wassergabe von 90 ccm/kg K. G. nie Intoxikationserscheinungen. Sehr selten stellte sich unmittelbar nach der Wassergabe Erbrechen ein, nie später. In allen Versuchen konnte jedoch eine der erbrochenen Quantität entsprechende Wassermenge definitiv verabreicht werden. Die Tiere waren fresslustig, munter und zeigten lebhaftes Interesse an der Umgebung, kurz, ihr Verhalten unterschied sich in keiner Weise von dem an versuchsfreien Tagen.

Es zeigt sich, dass die Normaltiere nach 4, spätestens 6 Stunden die Hauptmenge des zugeführten Wassers ausgeschieden haben. Die *grösste Stundenmenge* wird meistens nach 3, seltener nach 2 oder 4 Stunden gemessen. Wie auf den Kurven zu sehen ist, beträgt sie immer mehr als 200 ccm. Die maximale Diurese fällt also auf die ersten 4 Versuchsstunden. Die Kurven der *spezifischen Gewichte* zeigen einen paraboloiden Verlauf. Die Werte fallen von 1020 — gemessen an der totalen Urinmenge des Vortages — auf Werte von 1003, 1002 oder 1001 und steigen bis zur zehnten Versuchsstunde auf über 1020. Die Kurven zeigen deutlich, dass die Minimalwerte zeitlich den grössten Stundenurinmengen entsprechen. Die Werte der *Chlorkonzentrationen* (gr.Cl/lt. Urin) zeigen ebenfalls einen Sturz und Wiederanstieg. Der Sturz bis zum Minimalwert und der Wiederanstieg der Kurve erfolgen meist um eine Stunde später als die zeitlich entsprechenden Werte der spezifischen Gewichte (die Kurven der Chlorkonzentrationen sind auf den Kurven nach rechts gerückt). Die Minimalwerte betragen immer 0,25 gr.Cl/lt. Urin oder weniger. Die *Chlorgesamtmengen* der Stundenurinmengen

steigen bis zu einem Maximum, das durchschnittlich bei 2 Stunden liegt. Die Maximalwerte sind kleiner als 0,2 gr.Cl. Meist fallen dann die Werte bis zur 4. Stunde, um wieder etwas anzusteigen. Die im Verlauf des Versuches *total ausgeschiedene Urinmenge* ist immer grösser als die zugeführte Wassermenge. Auch wenn die täglichen Milchmengen einzelner Hunde in die Bilanz miteinbezogen werden, zeigt sich ein - wenn auch oft geringer - Ausscheidungsüberschuss. Das *durchschnittliche spezifische Gewicht* (gemessen an der totalen Urinmenge des Versuches) beträgt nie mehr als 1012.

Die *Erythrocytenzahlen/ccm* sinken bis zu einem Minimum, das sich durchschnittlich nach 2 bis 3 Stunden einstellt. Die Werte steigen dann in allen Versuchen an, häufig über die zu Versuchsbeginn gemessenen und weisen meist eine zweite Senkung auf, die aber nie die Minimalwerte der ersten Senkung erreichen. Die tiefsten Werte werden in der Regel vor dem Einsetzen der grössten Harnflut gemessen. Die Werte *T.G.E.* und *T.G.P.* gehen in der Regel den Erythrocytenzahlen parallel. Die tiefsten Werte finden sich auch hier in den ersten 2 bis 3 Stunden. In einzelnen Versuchen wurde die Differenzierung in T.G.E. und T.G.P. nicht durchgeführt; dort wurde das Trockengewicht des Gesamtblutes bestimmt. Auch für diese Versuche gilt das oben gesagte. Die *Hämatokritwerte* sind nicht einfach zu deuten. Wenn man annehmen darf, dass das Volumen des einzelnen Erythrocyten beim Wassereinstrom ins Blut eine Zunahme und beim Abstrom eine entsprechende Abnahme erfährt, dann müsste der einzelne Wert die Resultante von zwei Komponenten sein: Abnahme bzw. Zunahme der Erythrocyten pro Volumeneinheit Blut, Volumenzunahme oder -Abnahme des einzelnen Erythrocyten. Das quantitative Verhältnis der beiden Komponenten zueinander scheint nicht immer gleich zu bleiben. Tatsächlich findet man meist eine Zunahme des Hämatokritwertes im Moment, da Erythrocytenzahl und Trockenrückstandswerte ein Minimum aufweisen, mit andern Worten eine maximale Hydrämie bestehen müsste. Auf den Kurven ist der inverse Verlauf der Hämatokritwerte und Erythrocytenzahlen in den ersten Versuchsstunden deutlich zu sehen. In den späteren Versuchsstunden scheinen die beiden Werte eher parallel zu gehen.

Ergebnisse der Wasserbelastungen an nebenniereninsuffizienten Tieren.

Die Versuche wurden in technischer Hinsicht in gleicher Weise durchgeführt wie an den Normaltieren. Bei diesen Tieren stellte sich häufiger Erbrechen ein. Aber auch hier konnte in allen Fällen bei vorsichtiger Durchführung der Versuche die Wassermenge zugeführt werden, sodass es möglich war, eine Belastung von 90 ccm/kg durchzuführen.

Das Verhalten der einzelnen Tiere schwankte erheblich. Gemeinsam kann folgendes festgestellt werden. Am Anfang steigerten sich die Insuffizienzsymptome deutlich. Die Tiere lagen meist apathisch in ihrem Käfig. Bei einzelnen Tieren stellte sich erheblicher Speichelfluss ein, der bei Normaltieren nie festgestellt werden konnte (Hund 16 im Insuffizienzversuch No. 10 und Hund 24 im Versuch 8 zeigten das in ausgesprochenem Masse). In den späteren Versuchsstunden erholten sich die meisten Tiere; bei einzelnen war sogar eine Besserung im Vergleich zum Zustande des Vortages zu erkennen. Die letztgenannten Fälle zeigten häufig ein während des Versuches stetiges Fallen der Rest-N-Werte im Blut. Die Werte wurden auch dann noch kleiner, wenn Erythrocytenzahlen und Hämoglobingehalt wieder anstiegen. Der Rest-N-Sturz kann also sicher nicht nur durch wechselnde Blutverdünnung erklärt werden (deutlich bei Hund 24 im Versuch 8, Hund 16 im Versuch 10, Hund 23 im Versuch 12, Hund 18 im Versuch 13).

Versuch 3 und 14 wurden vorzeitig abgebrochen (nach der 16. resp. 17. Versuchsstunde), da der Zustand der Tiere bedrohlich wurde. Die beiden Versuche konnten trotzdem mitverwertet werden, da sich eine Percortenwirkung erst in den letzten Stunden zeigte, die ersten Stunden aber das charakteristische Verhalten insuffizienter Tiere aufweisen.

Die *Urinportionen* sind immer kleiner als 100 ccm. Während das Normaltier nach 4 resp. 6 Stunden weit mehr als die Hälfte des zugeführten Wassers ausgeschieden hat, sind diese Zwischenbilanzwerte beim insuffizienten Tier wesentlich kleiner. Die Werte des *spezifischen Gewichtes* bleiben hoch. Gelegentlich zeigt sich eine

geringe Senkung, aber deutlich verzögert und nie tiefer als bis zu Werten von 1010. Der für das Normaltier typische Wiederanstieg, der oft über die Ausgangswerte geht, fehlt hier. Die *totale Urinmenge* ist immer kleiner als die Trinkmenge (Milch miteinbezogen), mit Ausnahme von Hund 18 im Versuch 20 und 13, wo wir einen kleineren oder grösseren Ausscheidungsüberschuss konstatieren können. Das *durchschnittliche spezifische Gewicht* (gemessen an der totalen Urinmenge des Versuches) ist immer höher als 1010. Die *Chlorkonzentrationen* bleiben anfangs hoch. Beim Vergleich mit dem Normaltier zeigt sich, dass eine Senkung der Werte immer verzögert eintritt und länger anhält. Sie ist nur schwach angedeutet bei Hund 14 in den Versuchen 3, 14, 18 und bei Hund 24 im Versuch 8. Eine tiefere Senkung finden wir bei Hund 18 in den Versuchen 13 und 20. Eine Besonderheit bietet Hund 23 in den Versuchen 12 und 19. Die Chlorkonzentrationen liegen schon zu Beginn der Versuche sehr tief und weisen im Verlauf keine deutliche Senkung mehr auf. Beim Vergleich mit früher schon registrierten Insuffizienzzuständen des gleichen Tieres zeigt es sich, dass zu Beginn der Insuffizienz deutliche Chlorverluste, verbunden mit anfangs erhöhter Diurese, auftreten. Eine weitere Chlorverdünnung nach Wasserbelastung scheint hier gar nicht in Erscheinung treten zu können. Die Chlorgesamtmengen in den ersten Versuchsstunden weisen einen Anstieg auf, der entsprechend der verspäteten Senkung der Chlorkonzentrationen länger anhält. Die Werte bleiben entsprechend dem verspäteten Wiederanstieg der Chlorkonzentrationen länger tief als bei den Kontrolltieren.

Die *Erythrocytenzahlen* sinken häufig schon zu Beginn des Versuches und bleiben, verglichen mit den Ausgangswerten, tief. Meist aber zeigen sich die tiefsten Werte erst in den späteren Versuchsstunden. Analog verhalten sich die Werte *T.G.E.* und *T.G.P.* oder in einzelnen Versuchen *Trockengewicht im Gesamtblut.* Beim Vergleich der *Hämatokritwerte* mit den Erythrocytenzahlen fällt auf, dass die beiden Kurven einander weitgehend parallel gehen. Sie lassen den für das Normaltier typischen inversen Verlauf der ersten Versuchsstunden vermissen.

Ergebnisse der Wasserbelastungen an suffizienten nebennierenlosen Tieren (= mit Percorten eingestellte Tiere).

Die Versuche wurden technisch in analoger Weise durchgeführt. Die Tiere zeigten keine Besonderheiten in klinischer Beziehung.

Die *Urinportionen* sind im allgemeinen anfangs deutlich kleiner verglichen mit denen normaler Tiere. Das *spezifische Gewicht* zeigt eine Tendenz zu fallen. Der Sturz erfolgt aber später als beim Normaltier und erreicht nie die Werte von 1003, 1002 oder 1001. Der Wiederanstieg stellt sich ebenfalls verspätet ein. Ähnlich verhält es sich mit den *Chlorkonzentrationen.* Verglichen mit den Insuffizienztieren lassen sich ebenfalls deutliche Unterschiede konstatieren. Die *Stundenurinmengen* sind höher, der Sturz des *spezifischen Gewichtes* setzt früher ein und reicht meist tiefer als beim insuffizienten Tier. Die *totale Urinmenge* ist mit Ausnahme der Versuche 4 und 22 an Hund 18 und Versuch 21 an Hund 14 kleiner als die Trinkmenge. Das *durchschnittliche spezifische Gewicht* (gemessen an der totalen Urinmenge) beträgt mehr als 1010. Bezüglich der Blutwerte ist zu sagen, dass der Kurvenverlauf mehr an den von insuffizienten als von normalen Tieren erinnert.

Das Kurvenbild der suffizienten Tiere erinnert im Ganzen bald mehr an ein normales, bald mehr an ein insuffizientes Tier, je nach Eigenart des Tieres und je nach Zeitdauer zwischen letzter Insuffizienz und Zeitpunkt des Versuches.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass die mit Percorten eingestellten Tiere verglichen mit den Normaltieren eine deutlich erkennbare Störung aufweisen, obschon in klinischer Beziehung und beim Vergleich der Laboratoriumsdaten wie Rest-N und Hämoglobingehalt keine oder kaum merkbare Unterschiede bestehen. Die Methode der Wasserbelastung scheint geeignet zu sein, auch latente Störungen erkennen zu lassen. Ob diese Ergebnisse klinisch ausgewertet werden können z. B. im Falle einer latenten Nebenniereninsuffizienz, müsste untersucht werden. Neben der Frage einer Belastungsprobe stellt sich eine zweite. Wenn man annehmen darf, dass die erwähnte Ausscheidungsverzögerung Ausdruck einer latenten Nebenniereninsuffizienz ist, wäre es wichtig abzuklären, ob

eine andersartige Behandlung mit Percorten diese Störung vollständig zu beheben imstande ist, d. h., ob Anpassung der Hormondosis an die Belastung eine weitere Verbesserung der Wirkung erzielen kann.

III. Diskussion.

Die durchgeführten Versuche lassen deutlich eine Ausscheidungsverzögerung erkennen. Die Lokalisation der Störung bereitet jedoch erhebliche Schwierigkeiten. Die Tatsache der sehr komplizierten Regulationen im Wasserhaushalt und die Art der Methode, die gleichsam nur die Resultante der einzelnen Mechanismen erkennen lässt, können nur Vermutungen erlauben. Rein schematisch betrachtet bestehen folgende Möglichkeiten, die alle zu einer verzögerten Ausscheidung führen können:

1. *Resorption:* Das Wasser bleibt länger als normal im Darmlumen liegen.
2. *Hämatogene Störung:* Das Wasser gelangt ohne Verzögerung vom Darmlumen ins Blut und wird dort festgehalten.
3. *Störung im Bereich der Gewebe:* Das Wasser gelangt ohne Verzögerung ins Blut, vom Blut ins Gewebe und bleibt dort liegen.
4. *Renale Störung:* Die Ausscheidungsverzögerung könnte auf eine renal bedingte Störung zurückzuführen sein.
5. Es kann sich um die *Kombination der Störungen* von 1.—4. handeln.

Schliesslich ist es möglich, dass bei potentiell intakten Organfunktionen ein übergeordneter Regulationsmechanismus versagt. Nicht zu vernachlässigen ist die Frage, ob eine Schädigung der gesamten Kreislauffunktionen zu einem verlangsamten Wassertransport führt.

Die verzögerte Resorption scheint eine gewisse Bedeutung zu haben. Die erst spät erfolgende Hydrämie bei den Insuffizienztieren könnte dahin gedeutet werden, dass das Wasser abnorm lange im Darmlumen liegen bleibt. Man hat allerdings keinen Anhaltspunkt, ob und in welchem Masse ein vermehrter Transport vom

Blut ins Gewebe und umgekehrt diese Blutbefunde beeinflusst. Für eine verzögerte Resorption spricht die Tatsache, dass einzelne Insuffizienzhunde während eines Wasserversuches auffallend dünnflüssigen Kot entleerten. Einen Befund, der ähnlich zu deuten ist, hat Tschopp [32]) an Ratten erhoben, und neuerdings hat Reginald A. Shipley [33]) eine verzögerte Magenentleerung nach Wasserbelastung an adrenektomierten Ratten festgestellt. Verzár [34]) hat im Zusammenhang mit Versuchen über die selektive Glucoseresorption an normalen und adrenektomierten Ratten festgestellt, dass letztere bei einer peroralen Belastung von 5 ccm einer Glucoselösung von 50% unter der Erscheinung einer schweren Diarrhoe sterben, während die normalen Kontrolltiere die gleiche Belastung symptomlos ertragen.

Über eine mögliche hämatogene Störung kann nach den vorliegenden Versuchsergebnissen nichts ausgesagt werden, so wenig wie über einen vermehrten Abstrom ins Gewebe, sei es im Sinne einer vermehrten intrazellulären Bindung, oder im Sinne einer vermehrten extrazellulären Ansammlung im Sinne des echten Oedems.

Besonders die Frage der Teilfunktionsstörung der Niere bedarf besonderer Beachtung. Die verzögerte Ausscheidung und die mangelnde Verdünnung nebennierenloser insuffizienter Hunde nach Wasserbelastung könnten für eine gestörte Nierenfunktion sprechen. Die genannten Befunde sprechen aber ebensogut für einen Funktionsausfall im Bereich der Vorniere im Sinne Volhards. H. E. McMahon und L. R. Zwemer [35]) berichten 1929 über fettige Degenerationen im Gebiet des Tubulusapparates an den Nieren nebennierenloser Katzen. Thaddea [36]) hat ebenfalls an nebennierenlosen Katzen bei histologischen Untersuchungen der Nieren trübe Schwellung und stellenweise Hämorrhagien gefunden. Er spricht sich aber gegen die Annahme einer wesentlichen Nierenstörung aus. Verzár [37]) wendet sich gegen die zeitweilige Auffassung von E. C. Kendall [38]), der auf Grund der veränderten Wasserausscheidung und den bekannten Elektrolytverschiebungen im Blute in der Nebennierenin suffizienz eine wesentliche Mitbeteiligung der Nieren vermutete. Das Bestehen einer speziellen Nierenstörung kann offenbar weder angenommen noch abgelehnt werden, solange keine wesentlichen

histologischen Veränderungen gefunden werden, und die funktionellen Ergebnisse sowohl auf eine gestörte Funktion der Niere als auch eines anderen Systems bezogen werden können.

Auch übergeordnete Störungen können nicht ausgeschlossen werden, nachdem Ingram und Winter [39]), Corey, Silvette und Britton [40]) einen Antagonismus zwischen Nebennierenrinde und antidiuretischem Prinzip des Hypophysenhinterlappens diskutierten. Mulinos und Mitarbeitern [41]) gelang es an normalen Hunden durch Überdosierung mit Rindenhormonen ein Syndrom mit Polyurie und Polydipsie, ähnlich dem Diabetes insipidus, zu erzeugen, wobei aber im Gegensatz zum echten Diabetes insipidus nach Dursten der Tiere die Polyurie auf normale Werte zurückging.

Zusammenfassung.

1. An normalen, nebennierenlosen insuffizienten und mit Percorten eingestellten Hunden wurden perorale Wasserbelastungen von 90 ccm/kg K. G. durchgeführt, wobei die Tiere die gleichen Nahrungs-Kochsalzmengen erhielten, wie an versuchsfreien Tagen.
2. Es wurden folgende Urin- und Blutuntersuchungen verwertet:
   Urin: stündlich produzierte und Uringesamtmenge in 24 Stunden, spezifisches Gewicht, Chlorkonzentration und Chlorgesamtmenge pro Urinportion.
   Blut: Erythrocytenzahl/ccm, Trockengewicht-Plasma, Trockengewicht-Erythrocyten, resp. Trockengewicht-Gesamtblut, Hämatokritwerte.
3. Das *Normaltier* entledigt sich der Hauptmenge des zugeführten Wassers bereits in den ersten 4 Versuchsstunden. Es ist imstande, einen sehr verdünnten Harn zu produzieren, der eine geringe Chlorkonzentration aufweist, die kleinsten Werte zur Zeit der grössten Harnflut. Die gesamte Urinmenge nach 24 Stunden ist immer grösser als die Trinkmenge. Die prompte Ausscheidung lässt auf eine rasche Resorption schliessen, die ihren Ausdruck in der früh einsetzenden maximalen Hydrämie

findet: Erythrocytenzahl, Trockengewicht-Plasma, Trockengewicht-Erythrocyten, resp. Trockengewicht-Gesamtblut fallen in den ersten 4 Stunden auf ein später nicht mehr erreichtes Minimum. Charakteristisch für das Normaltier ist ein inverser Kurvenverlauf der Hämatokritwerte und Erythrocytenzahlen in den ersten Versuchsstunden.

4. Das *Insuffizienztier* zeigt, verglichen mit dem Normaltier, eine wesentlich verzögerte Ausscheidung. Die totale Urinmenge ist immer kleiner als die Trinkmenge. Der Urin bleibt hochgestellt, die Kurven lassen den für das Normaltier typischen Sturz und Wiederanstieg des spezifischen Gewichtes vermissen. Die Chlorkonzentrationen fallen später als beim Normaltier und bleiben länger tief. Die Minimalwerte der Erythrocytenzahlen, Trockengewicht-Erythrocyten, Trockengewicht-Plasma, resp. Trockengewicht-Gesamtblut stellen sich in der Regel erst in den späteren Versuchsstunden ein. Im Gegensatz zum Normaltier gehen die Hämatokritwerte den Erythrocytenzahlen weitgehend parallel.
5. Die *mit Percorten eingestellten Tiere* produzieren verglichen mit den Normaltieren kleinere Stundenurinmengen. Die totale Urinmenge ist bei einigen Versuchen grösser als die Trinkmenge, bei anderen deutlich kleiner. Sturz und Wiederanstieg des spezifischen Gewichts und der Chlorkonzentrationen sind weniger ausgeprägt und erfolgen später als beim Normaltier. Der Vergleich mit den Versuchen insuffizienter Tiere zeigt, dass Stundenurinmengen und totale Urinmengen grösser sind. Sturz und Wiederanstieg des spezifischen Gewichts und der Chlorkonzentrationen erfolgen früher. Die Kurven der Blutwerte weisen einen ähnlichen Verlauf wie die insuffizienten Tiere auf.
   Zusammenfassend kann für die mit Percorten eingestellten Tiere festgestellt werden, dass sie sich bald mehr wie die normalen, bald mehr wie die insuffizienten Tiere verhalten, ohne dass der klinische Zustand diesen Unterschied der Reaktionsweise direkt erklären könnte.
6. Die Möglichkeiten einer Lokalisation der Störung werden diskutiert.
7. Aus dem Kurvenmaterial wurde eine Auswahl beigelegt.

Erläuterungen zu den Kurven.

Die Kurven gliedern sich in einen oberen und einen unteren Abschnitt. Oben sind die Urinwerte, unten zeitlich koordiniert die Blutwerte aufgezeichnet. Die Abscisse mit den stündlichen Urin- und Chlormengen ist ohne Unterbruch von 0 bis 10, resp. 12 Stunden durchgezogen. Die 24-Stunden-, resp. 16- oder 17-Stunden-Werte sind isoliert aufgezeichnet worden, da sie aus Raumgründen nicht im zeitlich richtigen Abstand stehen. Die eingeklammerten, mit x bezeichneten Werte - es betrifft die 2- und mehrstündigen Werte - sind als Stundendurchschnittswerte aufgezeichnet, wobei bewusst der Fehler durch ungleiche Urinproduktion in den zwei- und mehrstündigen Zeiträumen in Kauf genommen wurde.

Legende.

(1) Totale Trinkmenge (inkl. tägliche Milchmenge), in ccm (an Ordinate (4) gemessen). Die Teiltrinkmengen bei 0 und 1 Stunden sind in Zahlen mit zwei vertikalen Pfeilen oben links aufgezeichnet.

(2) Totale Urinmenge des Versuches, in ccm (an Ordinate (4) gemessen).

(3) Totale Chlormenge des Versuches, in gr.Cl (an Ordinate (7) gemessen).

(4) Urinmengen, in ccm.

(5) Spezifisches Gewicht.

(6) Chlorkonzentrationen, in gr.Cl/lt. Urin.

(7) Chlorgesamtmenge, in gr.Cl. Die Werte, die zu klein sind, um aufgezeichnet zu werden, sind in vertikalen Zahlen angegeben.

(8) Urinwerte des Vortages (gemessen an der Urintagesmenge).

(9) Hämatokritwerte, in %.

(10) Erythrocytenzahlen, in Millionen.

(11) Trockengewicht-Erythrocyten, in % Frischgewicht.

(12) Trockengewicht-Plasma, in % Frischgewicht.

(13) Trockengewicht-Gesamtblut, in % Frischgewicht.

Die mit (x) bezeichneten Werte sind aus technischen Gründen nicht ermittelt worden.

Literatur.

1) W.W. Swingle, Vars H.W. und Parkins M.M., Am. J. Physiol. **109,** 488, 1934.

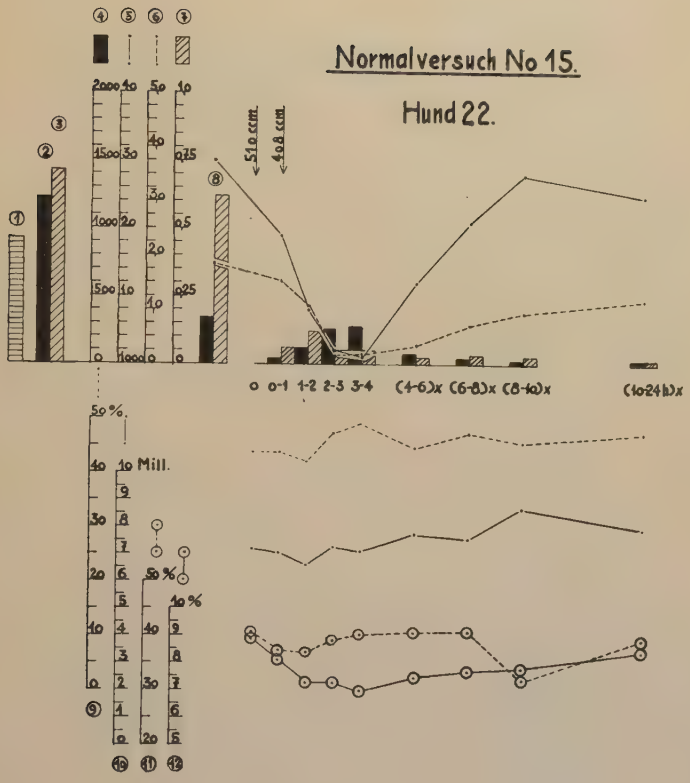
2) H. Silvette und Britton S. W., Am. J. Physiol. **107,** 190, 1934.

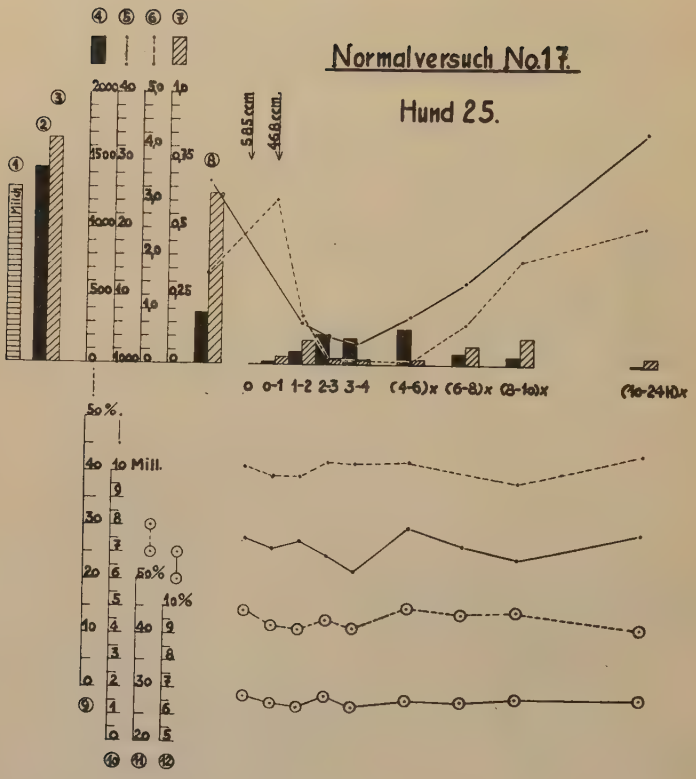
3) S. Thaddea, Die Nebennierenrinde, S. 46, Leipzig 1936.

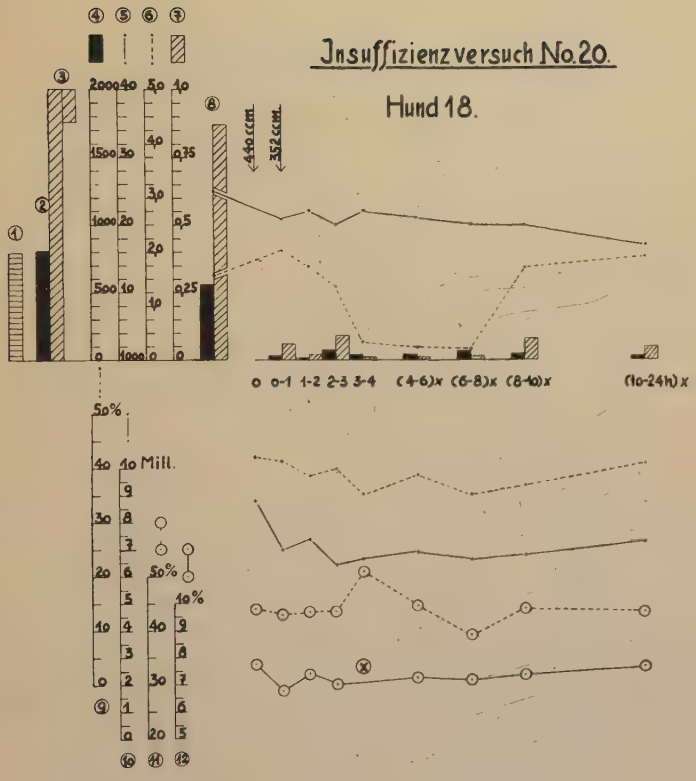
4) G. A. Harrop und Mitarbeiter, J. exp. Med. **58,** 1 u. 17, 1933.

5) H. Silvette und Britton S. W., Am. J. Physiol. **104,** 399, 1933.

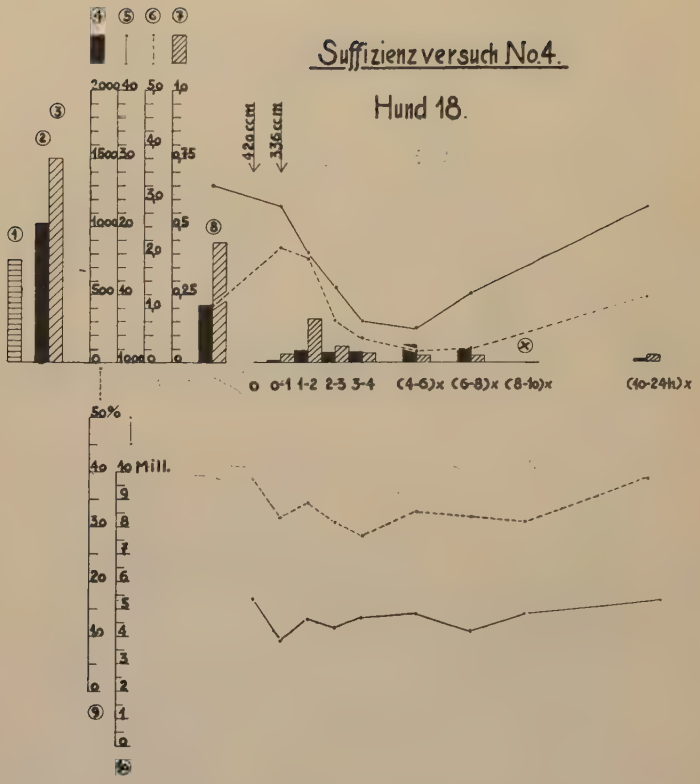
6) F. Verzár, Die Funktion der Nebennierenrinde, S. 117, Basel 1939.
7) W. W. Swingle und Pfiffner J. J., Am. J. Physiol. **107,** 259, 1934.
8) S. Thaddea, Die Nebennierenrinde, S. 124, u. ff., Leipzig 1936.
9) E. G. Baumann und Kurland S., J. biol. Chem. (Am.), **71,** 281, 1926.
10) R. F. Loeb und Atchley D. W., J. exp. Med. **57,** 775, 1933.
11) R. F. Loeb und Atchley D. W., Science (N. Y.), **85,** 312, 1937.
12) F. A. Hartmann und Mitarbeiter, Am. J. Physiol. **109,** 50, 1934.
13) J. U. Rogoff und Stewart G. N., Am. J. Physiol. **78,** 711, 1926.
14) R. L. Zwemer und Sullivan R. C., Endocrinology **18,** 97, 1934.
15) D. J. Ingle, Nilson H. W. und Kendall E. C., Am. J. Physiol. **118,** 302, 1937.
16) G. W. Thorn, Gerbutt H. R., Hitschcock F. A. und Hartmann F. A., Proc. Soc. exp. Biol. Med. **36,** 361, 1937.
17) G. W. Thorn, Gerbutt H. R., Hitschcock F. A. und Hartmann F. A., Proc. Soc. exp. Biol. Med. **35,** 247, 1937.
18) W. W. Swingle und Parkins M. M., Am. J. Physiol. **116,** 430, 1936.
19) E. C. Kendall und Ingle D. J., Science (N. Y.) **86,** 18, 1937.
20) W. W. Swingle und Pfiffner J. J., Am. J. Physiol. **116,** 438, 1936.
21) H. Silvette und Britton S. W., Am. J. Physiol. **108,** 535, 1934; **109,** 97, 1934.
22) S. Thaddea, Die Nebennierenrinde, S. 49, Leipzig 1936.
23) H. Wirz, Helv. Physiol. Acta **1,** C 35, 1943.
24) J. E. Uyldert, Acta Neerland. Physiol. **8,** 112, 1938.
25) W. W. Swingle, Cold Spring Harbour Symposia, **V,** 327, 1936.
26) W. W. Swingle, Parkins M. M., Taylor A. R. und Hays H. W., Am. J. Physiol. **119,** 557, 1937.
27) R. Meier, Gysel H. und Müller R., Schweiz. Med. Wschr. **74,** 93, 1944.
28) J. P. Peters und van Slyke D. D., Quantitative Clinical Chemistry, S. 833, London 1932.
29) G. v. Bergmann und Staehelin R., Hdb. d. Inneren Medizin, 2. Bd., Blutkrankheiten, S. 14, (3. Aufl.).
30) Abderhalden. Hdb. biol. Arbeitsmethoden, Abt. IV, Teil 3, S. 1042.
31) Abderhalden, Hdb. biol. Arbeitsmethoden, Abt. IV, Teil 1, S. 150.
32) E. Tschopp, Wissenschaftliche Laboratorien der Ciba, unveröffentlichte Versuche.
33) R. A. Shipley, Endocrinology **36,** 118, 1945.
34) F. Verzár, Die Funktion der Nebennierenrinde, S. 122, Basel 1939.
35) H. E. McMahon und Zwemer L. R., Am. J. Path. **5,** 491, 1929.
36) S. Thaddea, Die Nebennierenrinde, S. 49, Leipzig 1936.
37) F. Verzár, Die Funktion der Nebennierenrinde, S. 141, Basel 1939.
38) E. C. Kendall, Proc. Staff Meetings Mayo Clinic, **13,** 379, 1938.
39) W. R. Ingram und Winter C. A., Am. J. Physiol. **122,** 143, 1938.
40) E. L. Corey, Silvette H. und Britton S. W., Am. J. Physiol. **125,** 644, 1939.
41) M. G. Mulinos, Springarn C. L. und Lojkin M. E., Am. J. Physiol. **125,** 102, 1941.


Normalversuch No 15.
Hund 22.
5,0 ccm.
4,0 ccm.
0 0-1 1-2 2-3 3-4 (4-6)x (6-8)x (8-10)x (10-24h)x
Mill.

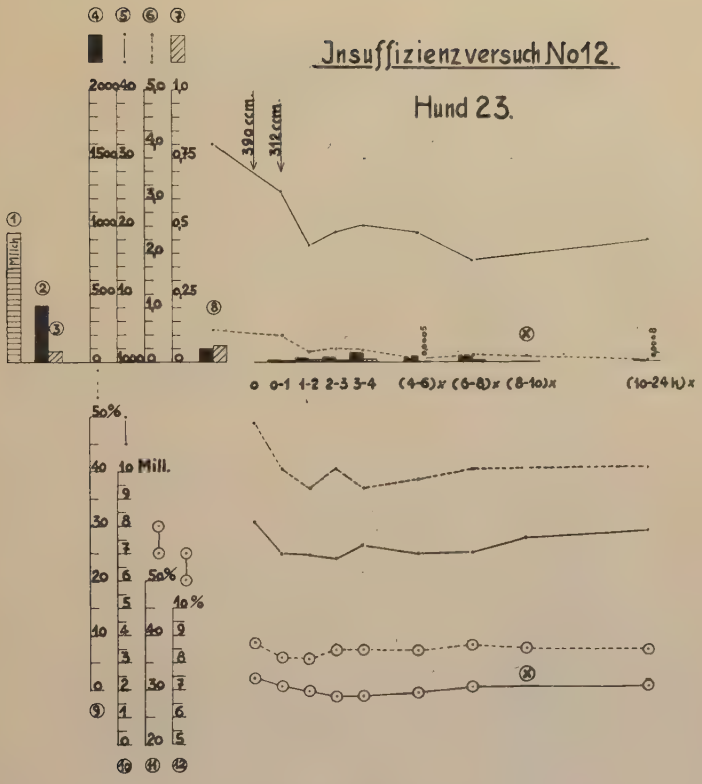

Normalversuch No.17.
Hund 25.
5.85 ccm
4.68 ccm.
0 0-1 1-2 2-3 3-4 (4-6)x (6-8)x (8-10)x
(10-24H)x
50%
10 Mill.
50%
10%



Schwere Insuffizienz.
Die Fähigkeit der Chlorverdünnung ist erhalten.

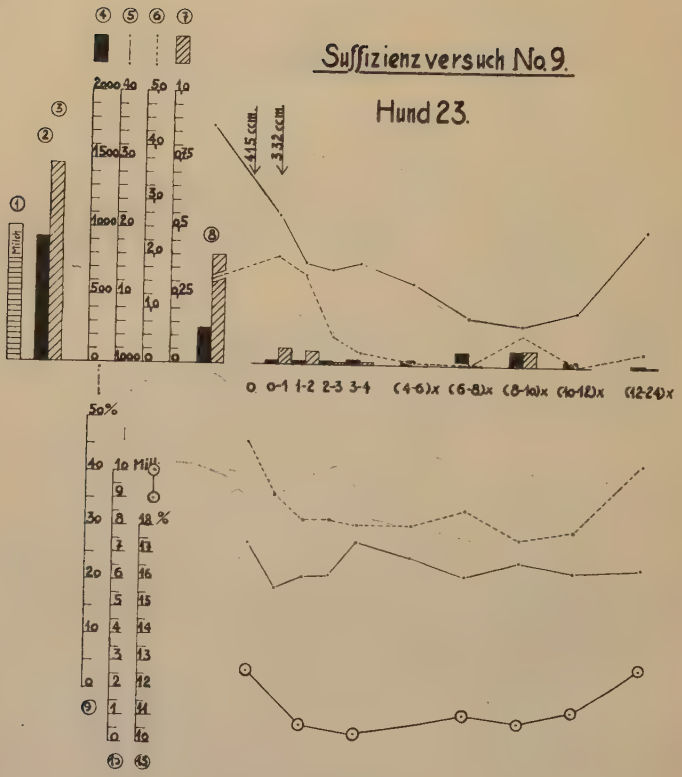


Suffizienzversuch am gleichen Tier.
Kurvenverlauf erinnert mehr an den von normalen Tieren.



Schwere Insuffizienz.

Sehr kleine Chlorkonzentrationen schon zu Beginn der Insuffizienz.



Suffizienzversuch am gleichen Tier.
Kurvenverlauf erinnert mehr an den von insuffizienten Tieren.

Curriculum vitae:

Ich wurde am 3. März 1917 geboren, als Sohn des H. Zweifel, Lehrer und der Maria Zweifel, geb. Müller. Primarschule und Realgymnasium besuchte ich in St. Gallen und schloss im Herbst 1936 mit der Maturität ab. Das Medizinstudium begann ich an der Universität Genf, wo ich das 1. propädeutische Examen bestand. Für die weiteren vorklinischen Semester war ich an der Universität Zürich immatrikuliert und absolvierte dort das zweite Vorexamen. Zum Studium der klinischen Fächer begab ich mich nach Basel, wo ich im Frühjahr 1944 das eidgenössische Staatsexamen bestand. Seit Herbst 1944 bin ich in den Wissenschaftlichen Laboratorien der Ciba A. G. unter Leitung von Prof. Dr. med. R. Meier tätig.